

S.E.P.GE

(12) UTLÄGGNINGSSKRIFT

[B] 8007820-7

SE

5. International klass<sup>4</sup> A61K 9/02  
A61K 31/19

A61K 47/00 12

SE



PATENTVERKET

(44) Ansökande i äge och uttagg:  
Ansökningen publiceras 86-11-17 Publicerings-  
nummer 447 447  
(21) Ansökande i mänt tillgänglig 81-09-20  
(22) Patentansökning numm 80-11-06 Årschen rekommenderas som  
(24) Lösning 80-11-02  
(25) Sökmarschangs nummer  
(26) Internationell ingångsdag  
(27) Ingångsdag för ansökan om europeisk patent  
(28) Prioritetsdag här  
80-03-19 JP 55/35128  
 svensk patenteringsan  
 officiel internationell patentansökning  
 omväxlande europeisk patenteringsan  
rec. nummer

(71) Sökande Kyoto Yakuhin Kogyo KK, Kyoto JP  
(72) Uppfinnare K. Kitao, K-i. Nishimura, Kyoto  
(74) Ombud Stenhagen patentbyrå AB  
(54) Benämning Adjuvanskomposition för att befrämja absorption  
av farmakologiskt aktiva substanser från rektum  
innehållande icke-toxiska salt av fettsyror med  
8-12 kolatomer och icke-toxiska salt av leucinsyra  
(56) Anförläda publikationer: GB 1 370 699, GB 792 559, US 1 499 348, US 2 241 331  
Andra publikationer: Merck Index "Leucine hydrochloride". Chemical Abstracts  
register, 1972-76  
(57) Sammandrag:

Fettsyror med 8 - 14 kolatomer, leucinsyra och icke-  
toxiska salter av dessa syror befrämjar absorptionen av en  
farmakologiskt aktiv substans genom rektum in i blodomloppet  
och ökar effektivt koncentrationen av en sådan aktiv  
substans i blodomloppet även när nämnda aktiva substans är  
en sådan som vanligen endast med betydande svårighet är ab-  
sorberbar genom rektum.

Cenna uppfinning avser en adjuvanskomposition för att befrämja absorption av farmakologiskt aktiva substanser från rektum och en farmaceutisk komposition för rektal administration innehållande nämnda adjuvanskomposition, farmakologiskt aktiva substanser och bas.

Farmakologiskt aktiva substanser, som är svåra att absorbera in i blodcirkloppet vid oral administrering administreras i allmänhet på parenteral väg. Emellertid åtföljs injektioner av smärta för patientens del och de är även besvärliga. Dessutom finns risk för muskulär sammandragning. Sålunda är injektioner inte nödvändigtvis tillfredsställande. Till och med när en förhållandevis lätt absorberbar typ av farmakologiskt aktiva substanser med antibiotisk verkan administreras på oral väg är ett snabbt fall av blodnivån oundvikligt så att stora eller tätta doser blir nödvändiga. Emellertid kommer den ej absorberade återstoden att ha dödande eller statisk effekt på bakterier i tarmen så att tarmfloran rubbas, vilket leder till kliniskt ej önskade effekter. Vidare är många föreningar kända för att vid oral administrering sönderdelas av matsmältningsenzymer i matsmältningskanalen.

Under dessa omständigheter har många försök gjorts att säkerställa fullgod absorption av farmakologiskt aktiva substanser in i den levande kroppen. Och många sådana försök tar sikte på rektal administration.

Hittills kända absorptionsbefrämjande adjvantia är emellertid inte nödvändigtvis tillfredsställande, eftersom en del av dem inte är tillräckligt effektiva i befrämjandet av absorptionen eller är otillfredsställande ur säkerhetssynpunkt; andra är endast effektiva vad gäller befrämjande av absorptionen av en mycket begränsad grupp av farmakologiskt aktiva substanser; och ytterligare andra har irriterande verkan på de rektala slmhinnorna. I synnerhet absorberas  $\beta$ -laktamantibiotika såsom penicilliner, cefalosporiner etc., och peptider med hög molekyvlvikt såsom insulin (molekyvlvikt omkring 6000) etc., som sättas i huvudsak inte från rektum och fastän rektala bered-

ningsar av dessa läkemedel har försökts så har dessa försök hittills inte visat sig helt lyckosamma.

Föreliggande uppfinnare anförde en intensiv forskning under ovanstående omständigheter. Forskningen ledde till upptäckten att (1) icke-toxiska salter av fettsyror med 8-12 kolatomer och icke-toxiska salter av leucinsyra kan befrämja absorptionen från rektum in i blodbanan, av en lång rad farmakologiskt aktiva substanser, i synnerhet  $\beta$ -laktamföreningar såsom penicilliner och cefalosporiner och till och med peptider med hög molekylvikt, såsom insulin, och även att (2) den absorptionsbefrämjande verkan hos dessa icke-toxiska salter åstadkommes, när de införlivas i beredningarna i höga koncentrationer. Ovanstående upptäckt följdes av ytterligare forskning, som har lett fram till föreliggande uppfinnning.

Denna uppfinnning avser därför en absorptionsbefrämjande adjuvanskomposition (för att befrämja absorptionen av farmakologiskt aktiva substanser från rektum), som innehåller 0,5-20 vikts-% av minst ett icke-toxiskt salt av en fettsyra med 8-12 kolatomer och/eller ett icke-toxiskt salt av leucinsyra och en lämplig mängd av en bas för rektala beredningar och en farmaceutisk komposition innehållande 0,5-20 vikts-% av minst ett av nämnda icke-toxiska salter, en lämplig mängd av en farmakologiskt aktiv substans och en lämplig mängd av en bas för rektala beredningar.

Det är därför ett ändamål med denna uppfinnning att åstadkomma ett adjuvans, som befrämjar absorptionen av en farmakologiskt aktiv substans genom rektum.

Ytterligare ett ändamål med uppfinnningen är att åstadkomma en farmaceutisk komposition för rektal administration, vilken komposition är fördelaktig i det att den farmakologiskt aktiva substans som finns därmed lättet absorberas in i blodomcirkuleringen genom rektum även när nämnda aktiva substans vanligen är endast med avsevärd svårighet absorberbar genom rektum.

Auden ändamål kommer att framgå av följande beskrivning och krav.

De fettsyror med 8-12 kolatomer, vilkas salter används i enlighet med denna uppfinning kan vara naturligt förekommande syror eller syntetiska syror, fastän naturligt förekommande syror i allmänhet föredrages. Sådana fettsyror kan ha rak eller grenad kedja, fastän sådana med rak kedja är föredragna.

Antalet kolatomer i fettsyrorna är såsom nämnts 8-12 (t.ex. kaprylsyra, akprinsyra, laurinsyra, etc.) men är företrädesvis 10 (såsom kaprinsyra).

Icke-toxiska salterna att användas i föreliggande uppfinning kan vara vilket salt som helst som är farmakologiskt acceptabelt. Exempel på nämnda salter är alkalimetallsalter (t.ex. natriumsalt, kaliumsalt), salter med organiska baser (t.ex. salter med basiska aminosyror såsom argininsalt, lysinsalt, etc.) etc.

Som fettsyror, leucinsyra och icke-toxiska salter därav kan ses exempel nämnas kaprinsyra, dess natrium-, kalium-, lysin- och argininsalter, palargonsyra, dess natrium-, lysin- och argininsalter; kaprylsyra, dess natrium-, kalium-, lysin- och argininsalter; undekylsyra och dess argininsalter; laurinsyra, dess natrium-, kalium-, lysin- och argininsalter; dodekylsyra och dess lysinsalt och leucinsyra, dess natrium-, kalium-, lysin- och argininsalter, företrädesvis kaprinsyra och dess salter; laurinsyra och dess salter och kaprylsyra och dess salter; speciellt föredrages kaprylsyra och dess salter.

De icke-toxiska salterna av syrorna kan användas antingen ensamma eller i kombination.

Uppskriften "farmakologiskt aktiva substanser" såsom det användes i den här beskrivningen betyder vilka som helst och alla substanser som uppväxer farmakologisk effekt efter absorption i hårsläppet. Eftersom till och med sådana substanser

som annars inte kan absorberas, när de administreras oralt, och hittills endast har administrerats parenteralt med lätt-het absorberas från rektum, när adjuvanset enligt denna upp-finning används, ligger vikten för adjuvanset enligt uppfinningens i dess tillämpning på sådana svårabsorberbara farmako-logiskt aktiva substanser. Som specifika exempel på sådana farmakologiskt aktiva substanser kan nämnas  $\beta$ -laktamantibio-tika (såsom penicilliner och cefalosporiner), peptider, poly-sackarider och aminoglykosidantibiotika etc.

10

Penicillinerna innehåller ampicillin, ciklacillin, kloxacillin, bensylpenicillin, karbenicillin, piperacillin, mezlocillin, pirbenicillin, tikarcillin, (2S, 5R, 6R)-6-[ $(\pm)$ -2-(4-hydroxy-1,5-naftylidin-3-karboxamid)-2-fenylacet-amid]-3,3-dimetyl-7-oxo-4-tia-1-azabicyklo[3.2.0] heptan-2-karboxylsyra och deras salter såsom natriumsalter, etc.

15

Cefalosporinerna innehåller cefalotin, cefoxitin, ce-fazolin, cefaloridin, cefacetril, cefotiam, ceforanid, ce-fanon, cefaklor, cefadroxil, cefatrizin, cefradin, cefalo-glycin, 7-[D(-)- $\alpha$ -(4-etyl-2,3-dioxo-1-piperazinkarboxamid)- $\alpha$ -(4-hydroxyfenyl)acetamid]-3-[ $(1$ -metyl-1H-tetrazol-5-yl)ticmetyl]-3-cefam-4-karboxylsyra (nedan betecknad T-1551), (6R, 7R)-[ $(Z)$ -2-metoxyimino-2-(2-imino-4-tiazolin-4-yl) acet-amid]-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboxyl-syra (FK-749), (6R, 7R)-7-[2-karboxy-2-(4-hydroxyfenyl) acet-amid]-7-metoxy-3-[ $(1$ -metyl-1H-tetrazol-5-yl-tio) methyl]-8-oxo-5-oxa-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboxylsyra, 7- $\beta$ -[2-(2-aminotiazol-4-yl)-(2)-2-metoxyiminoacetamid]-3-[ $(1$ -metyl-1H-tetrazol-5-yl) tiometyl]-cef-3-en-4-karboxyl-syra, 7-(2-amino-2-fenylacetamid)-3-metoxy-8-oxo-5-tia-1-azabicyklo [4.2.0] okt-2-en-2-karboxylsyra och salter därv-såsom natriumsalter etc.

20

25

30

35

Peptiderna innehåller insulin, ACTH, enkefalin, TRH, LH-RH, polymyxin, kolistin, gramicidin, bacitracin, iseltsaktivierande protein från *Bordetella pertussis* och inhibitor av angiotensin I-omvandlande enzym [*t.ex. Glu-Trp-Pro-Arg-Pro-Glu-Ileu-Pro-Pro* (nedan be-tecknat SG 20881)] etc.

Polyoskariderna innehåller heparin etc.

Aminoglykosidantibiotika innehåller gentamicin, dibekacin, streptomycin, kanamycin, tobramycin, sisomycin och amikacin etc.

5 Den farmaceutiska kompositionen för rektal administrat<sup>n</sup> i enlighet med denna uppfinning används vanligen som ett rektalt suppositorium eller en beredning framställd genom att fördela en farmakologiskt aktiv substans, ett adjuvans och andra bestindsdelar i en flytande oljaktig bas för att framställa en suspension eller salva och genom att fylla suspensionen eller salvan i mjuka gelatinkapslar eller rör.

10 Dessa beredningar kan tillverkas genom i och för sig hävdade farmaceutiska åtgärder. Basen för rektala beredningar i enlighet med denna uppfinning är en som vanligen används i sådana beredningar och i synnerhet är oljaktiga och vattenlösliga baser önskvärda för uppfinningens syfte.

15 Den oljaktiga basen innehåller bland annat sådana vegetabiliska oljor såsom jordnötsolja, olivolja, majsolja, fett-syraglycerid [t.ex. Witepsol<sup>®</sup> (Dynamite Nobel Chemicals), SII-Base<sup>®</sup> (Kanegafuchi Chemical Co., Ltd), O.D.O.<sup>®</sup> (Nissrin Oil K.K.) etc.] och sådana mineraloljor som paraffin och vaselein.

20 Den vattenlösliga basen innehåller polyetylenglykol, propylenglykol, glycerol, etc.

25 Den farmaceutiska kompositionen för rektal administration enligt uppfinningen kan tillverkas på följande sätt. Först sätts nämnda salt till en bas och sedan tillsätts och fördelas en farmakologiskt aktiv substans. Ordningsföljden för tillsatsen behöver inte vara begränsad till den som beskrivs ovan utan kan vara omvänt. Det är även möjligt att införliva ett antioxidationsmedel, ett konserveringsmedel, en volymgivare, etc.

30 Tillsatsnivån för nämnda icke-toxiska salter till den farmaceutiska kompositionen för rektal administrering är vanligen 0,5-20 vikt-% räknat på hela beredningen, företrädesvis 1 - 15 vikt-% och, för ännu bättre resultat, 3 - 10 vikt-%. Tillsatsnivån för nämnda icke-toxiska salt till basen är 0,5 - 25 vikt-%, företrädesvis 1 - 20 vikt-% och speciellt 2 - 13

vikt-%.

Vid framställning av en farmaceutisk komposition med användning av en bas för rektala beredningar innehållande nämnda icke-toxiska salt sätts den aktiva substansen till basen och sedan efter behov kan andra beständsdelar såsom ett antioxidationsmedel även tillsättas. Det är därför tillräddigt att kontrollera tillsatsnivån för nämnda icke-toxiska salt till basen genom att i förväg bestämma den totala tillsatsnivån för den farmakologiskt aktiva substansen och andra beständsdelar. I så fall bör anpassningen göras på sådant sätt att koncentrationen för nämnda icke-toxiska salt i hela beredningen (konventionell bas + farmakologiskt aktiv substans + andra beständsdelar + nämnda icke-toxiska salt) kommer att vara inom området 0,5 - 20 vikt-%, företrädesvis 1 - 15 vikt-% och speciellt 3 - 10 vikt-%.

Om den farmakologiskt aktiva substansen exempelvis är ett antibiotikum såsom en  $\beta$ -laktamförening (såsom penicilliner, cefalosporiner, etc.) tillsättes den vanligen i proportionen 20 - 500 mg och företrädesvis 60 - 250 mg per g av hela beredningen. När det gäller insulin, etc. tillsätts den vanligen i proportionen 1 - 80 enheter och företrädesvis 4 - 40 enheter per g av hela beredningen.

I enlighet med den farmaceutiska kompositionen enligt uppfinningen är doseringen av ett antibiotikum, när ett  $\beta$ -laktam-antibiotikum används som den farmakologiskt aktiva substansen, från 125 mg till 2 g (styrka) per dos för vuxna och för insulin 1 - 100 enheter per dos för vuxna. Partikelstorleken för de icke-toxiska salterna och den farmakologiskt aktiva substansen är företrädesvis inte större än 100 mesh.

Fettsyror med 8 - 12 kolatomer är allmänt kända föreningar och kan erhållas genom i och för sig kända förfaranden såsom hydrolysis av naturoljor eller de allmänna processerna för framställning av karboxylsyror.

De icke-toxiska salterna av sådana fettsyror är också allmänt kända och kan exempelvis framställas genom att låta en

alkalimetall- eller en organisk bis verka på sådana fettsyror. Kolininsyra och dess icke-toxiska salter är också allmänt kända.

#### TABELL 1

2,25 g Witepsol® H-15 (från Dynamite Nobel) smältes vid en temperatur, som inte överstiger 40°C, och 0,50 g natriumkaprinat passerande 100 mesh tillsättes och fördelis jämnt genom omrörninn. Sedan fördelis 1,25 g (styrka) natriumampicillin (högreftet betecknat AM-Na) passerande 100 mesh jämt därri. Bländningen spreds i suppositoriebendällare med ett gram per bollare för att framställa ett rektalsuppositorium.

#### TABELL 2

Rektalsuppositorier med de sammansättningar som anges i Tabell 1 framställdes i enlighet med tillvägagångssättet i exempel 1. I Tabell 1 anger "Na" natriumsalt.

TABELL 1

Vr.	Syra	Farmakologiskt aktiv substans	Gas
1	Kaprininsyra-Na 5%	AM-Na	
2	Kaprininsyra-Na 5%	125 mg (styrka) (13,3 %)	Witepsol® H-15 817 mg (81,7 %)
3	Mycistinsyra-Na 5%		
4	l-argininkaprinat 10%	AM-Na 125 mg (styrka) (13,3 %)	Witepsol® H-15 767 mg (76,7 %)
5	l-lysinkaprinat	- - -	- - -
6	Kaprininsyra-Na 5%	Cefazolin-β-lia	
7	l-argininkaprinat 5%	125 mg (styrka) (13,1%)	Witepsol® H-15 919 mg (81,9 %)
8	Kaprininsyra-Na 5%	Cefalotin-β-lia 125 mg (styrka) (13,2%)	Witepsol® H-15 918 mg (81,8 %)
9	Kaprininsyra-Na 5%	AM-Na 125 mg (styrka) (13,3%)	O.D.O. 917 mg (81,7 %)

\* Triglycerid med kedja av medellängd

Översättningen av de i exemplen 1 och 2 framställda rekta-  
lapparatorerna i blödemycket beständes från plasmakoncentra-  
tioner i µg styrka/ml av farmakologiskt aktiv substans.

Resultatet visas i Tabell 2.

#### Bestämningsmetod:

Från hänsyn av en hund som fastats 24 h administrerades kon-  
centrationen till ett djup av omkring 3 cm.

För att mäta blödmixvärden togs blodprov från karotisvenen  
och bestimda mikromilliliter och plasmaprov beredda med rönn-  
filter och analyseras med avseende på aktivitetstiter med den  
biologiska bestämningsmetoden.

Sålunda, i enlighet med japansk antibiotikastandard, an-  
vändes Bacillus luteus och Bacillus subtilis som analyseroga-  
ngar för penicilliner resp. cefalosporiner och det  
bestämningsetappen utfördes med pappersskivemetoden (odling vid 37°C  
i 16 - 18 hr).

TABELL 2  
KONCENTRATION AV FARMAKOLOGISKT AKTIVA SUBSTANSER I PLASMA (HED)

PROV	Koncentration i plasma (µg styrka/ml)				
	10 min.	20 min.	40 min.	60 min.	90 min.
Exempel 1	3,1	2,2	1,6	1,1	0,5
Exempel 2 ; Nr. 1	8,0	6,5	2,7	1,4	0,6
" Nr. 2	5,1	2,5	1,3	0,9	0,3
" Nr. 3	0,5	1,5	0,3	0,1	0
" Nr. 4	10,9	8,6	6,2	2,9	1,7
" Nr. 5	9,2	7,0	2,9	1,4	0,7
" Nr. 6	14,1	14,6	11,5	9,5	5,0
" Nr. 7	13,0	10,4	5,4	4,9	3,2
" Nr. 8	13,1	7,7	4,9	1,4	0,3
" Nr. 9	9,2	9,8	4,2	2,1	0,9
(kontroll)					
AM-N. 125 mg (styrka) (11,3 %)	0	0	0	0	0
w. capsol H-15 367 mg					

SNEMSEKUJ

Fekalsuppositorier med de sammansättningar som anges i prov-spalten i Tabell 3 framställdes i enlighet med tillvägagångssättet i exempel 1. Dessa suppositorier administrerades till friska vuxna män och utsöndringen med urinen av de farmakologiskt aktiva substanserna bestämdes. Resultaten visas i Tabell 3.

För att mäta utsöndringen med urinen tillverkades urinuror vid beständiga tidpunkter efter administreringen, späddes och undersöktes genom den procedur som beskrivits i exempel 2.

Värdena för utsöndringen med urinen i Tabell 3 är uträknade med den administrerade dosen som bas.

TABELL. 3 Urinutstördning av farmakologiska akiva substantier (kontinuera)

Farmakologiskt aktivt substans	dos	PROV	Urinutstördning (N = 60)			Totalt (N = 60)
			SVFA	0-2h	2-4h	
Ampicillin-Na 125 mg (styrka)	-	-	-	0,2	0	1,7
Witeosol R H-15	-	Natriumkapsylat 5g	12,4	0,4	0	13,6
mängd för att göra hela beredningen 1 q	-	Natriumkapsylat 1g	0,4	1,9	0,2	10,5
Cefalotin-Na 250 mg (styrka)	-	-	5g	24,0	4,0	29,4
Witeosol R H-15	mängd för att göra hela beredningen 1 q	-	10g	12,6	4,0	18,1
Cefalexin 125 mg (styrka)	-	Natriumlaurat 5g	19,9	2,2	0,9	21,9
Witeosol R H-15	mängd för att göra hela beredningen 1 q	-	-	0	0	0
Cefalexin 125 mg (styrka)	925 mg	Natriumkapsylat 5g	14,2	0,3	0	14,5
Witeosol R H-15	925 mg	L-lysinkapsylat 1g	22,5	0,6	0	23,1
		Natriumkapsylat 5g	11,0	4,4	0	15,4

PROV	Farmakologiskt aktivt substans	Dosis	Utgående aktivitet (% akt.)				Totalt (% akt.)
			syra	0-2h	2-4h	4-6h	
Cefazolin-Na 125 mg (styrka) Witepsol R H-15		mängd för att göra hela beredningen 1 g	Natriumkaprinat 5 %	19,2	6,4	3,4	28,6
			Natriumlauroat 5 %	10,2	4,5	1,0	
Ceftezol-Na 125 mg (styrka) Witepsol R H-15 819 mg			Natriumkaprinat 5 %	17,3	3,8	0,4	41,5
Cefmetazol-Na 125 mg (styrka) Witepsol R H-15 819 mg				5 %	27,5	4,7	33,6
Cefapirin-Na 125 mg (styrka) Witepsol R H-15 819 mg				5 %	16,7	0,6	17,4

447 447

12

PHOV	Uttrekkstidsmediet (% dosis)				
	0-2h	2-4h	4-6h	Totalt (0-6h)	
Farmakologiskt aktiv substans bus	Syrat				
FK-749 125 mg (stryka) Witepsol R H-15 819 mg	Natriumakalprinsat 5 %	27,7	1,5	1,1	40,3
Cefotaxim Na 125 mg (stryka) Witepsol R H-15 818 mg	-	5,0	26,1	1,4	27,6
Cefsulodin-Na 125 mg (stryka) Witepsol R H-15 820 mg	-	5,0	9,0	2,1	11,1
Cefamandol-Na 125 mg (stryka) Witepsol R H-15 819 mg	-	5,0	26,2	1,8	0,7
Sulbenicillin-Na 125 mg (stryka) Witepsol R H-15 812 mg	-	5,0	21,0	4,6	0

Farmakologiskt aktiv substans	dosis	Styrka	Upp tillförlitlighet (%)			Totalt (9-6h)
			0-2h	2-4h	4-6h	
Anoxicillin						
Mitepsol R H-15	125 mg (styrka)	Natriumkarprinat 5%	15,9	1,6	0,4	19,3
	806 mg					
Dicloxacillin Na						
Mitepsol R H-15	125 mg (styrka)	"	5,0	9,4	2,4	1,6
	814 mg					
Cefotaxim Na						
Mitepsol R H-15	125 mg (styrka)	"	5,0	10,7	1,4	0
	819 mg					
Cefuroxim Na						
Mitepsol R H-15	125 mg (styrka)	"	5,0	13,0	1,4	0,7
	819 mg					

PROV	Farmakologiskt aktiv substans	bas	Syrat	Hämförändringar (h, %-an)			Totalt (h-an)
				0-2h	2-4h	4-6h	
T-1551 Na	125 mg (styrka)		Natriumkaprinat 5 %	5,0	1,5	0	6,5
Witepsol R H-15		821 mg					
6059S**	125 mg (styrka)		Natriumkaprylat 5 %	13,6	11,0	9,4	56,1
Witepsol R H-15		818 mg	Natriumlauryat 5 %	25,2	10,0	3,0	38,2
Klavulansyra	125 mg (styrka)		Natriumkaprinat 5 %	28,0	12,2	4,2	44,4
Witepsol R H-15		818 mg					
Ampicillin Na	250 mg (styrka)		Natriumkaprinat 5 %	25,0	3,2	-	28,2
Klavulansyra		"	"				
Witepsol R H-15		620 mg					

PRCV	Farmakologiskt aktivt substans	Dosis	Urtidspunkter (Mitteldelar) (%)			Totalt (%)
			0-2h	2-4h	4-6h	
Ampicillins 250 mg (styrka)	Syrat					
125 mg (styrka)	Natriumkarbasit S A					
Mitapsol R H-15 622 mg						
			17,9 <sup>a</sup>	4,0 <sup>a</sup>	1,0 <sup>a</sup>	22,9 <sup>a</sup>
			22,0 <sup>b</sup>	1,0 <sup>b</sup>	-	23,0 <sup>b</sup>

\*\* (6R, 7R)-7-[2-karboxy-2-(4-hydroxyfenzyl)acetamido]-7-metyl-3-[1-metyl-1H-1,2-dihydro-2-karboxylsyro-dinatriumsalt-LICP

a) Urinutsöndring av ampicillin Na.

b) Urinutsöndring av klavulansyra.

I Tabell 1 anger "Na" natriumsalt.

EXEMPEL 1

Rektalsuppositorier med de sammansättningar som anges i prov-spalten i Tabell 4 framställdes i enlighet med tillvägsättet i exempel 1.

Dessa rektalsuppositorier administrerades till kaniner och tidsförlopet för blodglukosnivån följdes mot kontroller, där rektalsuppositorier, som inte innehöll någon av syrorna, administrerades. Resultaten anges i Tabell 1.

Bestämningsmetod:

Vareje rektalsuppositorium administrerades till ett djup av 2 cm från anus hos en kanin, som fastats 24 h. För att mäta blodglukosnivån togs blodprov från aurikulärvenen vid bestämda tidpunkter och analyserades med glukosoxidmetoden.

TABLELL 4 Blodglukosnivå efter insulinadministration (kontin.)

Nr.	PROV	Syrö	BLODGLUKOSNIVÅ		
			0 h	0,5 h	1,0 h
1	Insulin 12 I.U. Mitebosol® H-15 569,5 mg	Natriumkuprinat 30 mg (5g)	1604	414	154
2	"	Natriumlaurat 30 mg (5g)	1604	604	604
3	Insulin 6 I.U. Mitebosol® H-15 569,5 mg	Leucinsyr.	1604	444	444
(kontroll)	Insulin 12 I.U. Mitebosol® H-15 569,5 mg		1604	754	974
			1604	1054	1074
				954	1064

EXEMPEL 5

Rektalsuppositorier med de sammansättningar som anges i prov-spalten i Tabell 5 framställdes i enlighet med det till-vigsgångssätt som beskrivits i exempel 1.

Dessa rektalsuppositorier administrerades till kaniner och utsöndringen med urinen två de farmakologiskt aktiva substanserna bestämdes. Resultaten visas i Tabell 5.

Bestämningsmetod:

För att mäta utsöndringen med urinen tillvaratogs urinpröv efter administrering vid bestämda tidpunkter, spändes och analyserades med avseende på aktivitetstiter med biologisk analysmetod.

Sålunda, i enlighet med japansk antibiotikastandard, användes Escherichia coli och Bacillus subtilis, som analysorganismer för peptid (kolistin) resp. aminoglykosid-antibiotika (gentamicin, dibekacin och kanamycin) och analyserna utfördes med pappersskivemetoden (odling vid 37°C under 15 - 20 h).

TABELL 5  
Urinutsöndring av farmakologiskt aktivt substanser (k-mol)

Phen	Farmakologiskt aktivt substans	Dosis	Urinutsöndring (k-mol)				
			Syrat	0-2h	2-4h	4-6h	Totalt (0-6h)
Kolistin 20 mg (styrka)	Natriumkaprinat 5%						
Mitepsol R H-15 1 g				47,3	10,6	1,2	59,1
Gentamicin 40 mg (styrka)							
Mitepsol R H-15 1 g			54	32,0	11,0	4,0	52,0
Dibekacin 40 mg (styrka)							
Mitepsol R H-15 1 g			58	31,3	13,8	3,8	58,4
Kanamycin 40 mg (styrka)							
Mitepsol R H-15 1 g			58	30,1	11,0	4,0	55,0

EXEMPEL 5

2,36 g Witepsol® H-15 smältes vid en temperatur ej överstigande 40°C och 0,125 g natriumkaprinat passerande 100 mesh tillätses och fördelades jämnt däri. Sedan fördelades 15 mg D- $\alpha$ -merkaptopropanoyl-L-prolin (SQ 14,225) jämnt. Blandningen göts i en suppositoriebehållare för att framställa ett rektalsuppositorium.

Tre grupper (sex råttor per grupp) av spontant hypertensiva råttor (10-14 veckor gamla hanar av Wister-stam), nedan betecknade SHR, sattes upp. Varje råtta i den första gruppen gavs ett rektalsuppositorium (natriumkaprinat 5 mg, SQ 14,225 0,4 mg, Witepsol® H-15 94,4 mg) framställt enligt ovan. Varje råtta i den andra gruppen (kontroll) injicerades subkutant med 5 ml/kg av endast koksaltlösning och till varje råtta i den tredje gruppen (kontroll) administrerades oralt 0,6 mg SQ 14,225 i form av en vattenlösning. Förändringar i medelblodtrycket för de tre grupperna med tiden bestämdes i enlighet med det sätt som beskrivits i J. Pharmacol. Exp. Ther. 204, 281-288, 1973.

Resultaten visas i Tabell 6.

TABELL 6  
Medicin, lodtyck (familj)

TRU (timmar)	-4	-2	0	2	4	6	8	10	12	14	16
SG 14.225 0,6 mg/djur rektilit (n=5)	180,5	186,9	186,1	155,4	156,0	157,3	160,6	150,4	154,4	164,8	165,5
(kontroll)											
SG 14.225 0,6 mg/djur p.o. (n=5)	182,5	184,6	181,3	166,0	165,2	160,9	167,0	164,1	167,8	170,0	169,1
(kontroll) kokealtsbeniny 5 ml/kg s.c. (n=5)	184,4	182,9	183,0	184,0	182,6	184,8	186,6	184,1	185,3	181,6	182,7

## EXEMPEL 2

0,225 g Witepsol <sup>(P)</sup> H-15 smältes vid en temperatur ej överstigande 40°C och 0,125 g natriumkaprinat passerande 100 mesh tillätses och fördelades jämnt. Sedan fördelades 0,15 g SQ 20,991 jämnt. Bländningen göts i en suppositoriebehållare för att framställa ett rektalsuppositorium.

Tre grupper (fem rätter per grupp) av SHR sattes upp. Till varje rätta i den första gruppen administrerades ett rektalsuppositorium (natriumkaprinat 5 mg, SQ 20,991 6 mg, Witepsol <sup>(R)</sup> H-15 90 mg) framställt enligt ovan. Varje rätta i den andra gruppen (kontroll) gavs genom subkutan injektion 5 ml/kg av en inst koksaltlösning och till varje rätta i den tredje gruppen (kontroll) administrerades oralt 6 mg SQ 20,991 i form av en vattenlösning. Förändringar i medelblodtycket för de tre grupperna med tiden bestämdes på det sätt som beskrivits i J. Pharmacol. Exp. Ther. 204, 241-249, 1974.

Resultaten visas i Tabell 7.

Tabl. 7. Flockstabilitet (mmol/l)

	-4	-2	0	2	4	6	8	10	12	14	16
SQ 20.981 6 mg/djur roktalt (n=5)	183,5	184,4	185,5	156,2	157,9	157,9	161,7	160,9	160,8	162,4	163,2
(kontroll) SQ 20.991 6 mg/djur s.c. (n=5)	181,4	182,5	180,9	148,8	149,9	156,5	153,1	155,2	156,4	161,0	159,6
(kontroll) koksaltiløsning 5 ml/kg s.c. (n=5)	186,9	181,0	182,6	184,4	183,3	183,1	191,4	180,5	181,7	194,3	181,5

PATENTKRÄV

1. Adjuvanskomposition för att befrämja absorption av farmakologiskt aktiva substanser från rektum, k n n e - t e c k n a d a v att den innehåller 0,5 - 25 vikt-% av minst en medlem i den grupp som omfattar icke-toxiska salt av fettsyror med 8 - 12 kolatomer och icke-toxiska salt av leucinsyra och en lämplig mängd av en bas för rektala beredningar.

2. Adjuvanskomposition enligt krav 1, k n n e - t e c k n a d a v att det icke-toxiska fettsyrasaltet är ett alkalinmetallsalt av kaprinsyra, kaprylsyra eller laurinsyra, färsträdesvis ett alkalinmetallsalt av kaprinsyra.

3. Farmaceutisk komposition för rektal administrering, k n n e t e c k n a d a v att den innehåller 0,5-20 vikt-% av minst en medlem i den grupp som omfattar icke-toxiska salt av fettsyror med 8-12 kolatomer, och icke-toxiska salt av leucinsyra, en lämplig mängd av en farmakologiskt aktiv substans och en lämplig mängd av en bas för rektala beredningar.

4. Farmaceutisk komposition för rektal administrering enligt krav 3, k n n e t e c k n a d a v att den innehåller 0,5-20 vikt-% av ett alkalinmetallsalt av kaprinsyra, kaprylsyra eller laurinsyra, en lämplig mängd av en farmakologiskt aktiv substans och en lämplig mängd av en bas för rektala beredningar.

5. Farmaceutisk komposition för rektal administrering enligt krav 3, k n n e t e c k n a d a v att den innehåller 0,5-20 vikt-% av minst ett alkalinmetallsalt av kaprinsyra samt en lämplig mängd av en farmakologiskt aktiv substans och en lämplig mängd av en bas för rektala beredningar.

6. Farmaceutisk komposition enligt något av kraven 3-5, k n n e t e c k n a d a v att den farmakologiskt aktiva substansen är ett  $\beta$ -laktam-antibiotikum, en peptid, en polysackarid eller ett aminoglykosid-antibiotikum.

7. Rektalt administrerbar farmaceutisk komposition bestående av doseringenheter, k n n e t e c k n a d a v att den innehåller en farmaceutiskt aktiv komponent och en lämplig mängd av en adjuvanskomposition omfattande minst

en medlem i den grupp som omfattar icke-toxiska salt av fettsyror med 8 - 12 kolatomer och icke-toxiska salt av leucinsyra för att befrämja absorptioen av den farmaceutiskt aktiva komponenten från rektum in i blodomloppet samt en bas för rektala beredningar.

8. Rektalt administrerbar farmaceutisk komposition i form av doseringenheter enligt krav 7, k n n e t e c k-n a d a v att den innehåller a) en mängd av farmaceutiskt aktiv komponent, som vanligen är endast med svårighet absorberbar genom rektum, i kombination med b) en absorptionsbefrämjande mängd av en adjuvanskomposition omfattande minst en medlem i den grupp som omfattar icke-toxiska salt av fettsyror med 8 - 12 kolatomer och icke-toxiska salt av leucinsyra och en bas för rektala beredningar.

002566767/9

002566767 WPI Acc No: 80-84790C/48

XRAM Acc No: C80-C84790

Adjuvant for promoting-absorption of drug through rectum - contains long chain fatty acid, leucinic acid or their salts

Index Terms: ADJUVANT PROMOTE RECTUM ABSORB PHARMACEUTICAL PENICILLIN CEPHALOSPORIN INSULIN CONTAIN FATTY ACID

Patent Assignee: (KYOT) KYOTO PHARM IND KK

Number of Patents: 017

Patent Family:

CC Number	Kind	Date	Week	
DE 3017829	A	801120	8048	(Basic)
JP 55149209	A	801120	8104	
GB 2051574	A	810121	8104	
FR 2455897	A	810109	8109	
BE 885941	A	810216	8111	
<u>SE 8007820</u>	A	811019	8145	
JP 56131526	A	811015	8148	
US 4338306	A	820706	8229	
JP 83057407	B	831220	8403	
GB 2051574	B	840118	8403	
CA 1166964	A	840508	8423	
CH 645808	A	841031	8447	
US 4485033	A	841127	8450	
JP 60149519	A	850807	8538	
JP 87056128	B	871124	8750	
IT 1134202	B	860813	8803	
DE 3017829	C	880707	8827	

Priority Data (CC No Date): JP 8035128 (800319); JP 7957690 (790510)

Abstract (Basic): New adjuvants for promoting rectal absorption of pharmaceutical active substances contain >=1 cpd. selected from 8-14C fatty acids, leucinic and (alpha-hydroxyisocaprylic acid) and their non-toxic salts. Foundation for rectal admin. contains 0.5-25 wt.% 8-14C fatty acid, leucinic acid and/or a salt thereof. Medicament contains 0.5-20 wt.% 8-14C fatty acid, leucinic acid and/or non-toxic salt thereof a pharmaceutical active substance, and a foundation mass. Pref. absorption promoting cpds. are capric acid, caprylic acid, lauric acid and their alkali salts e.g. capric acid, alkali salts.

File Segment: CPI

Derwent Class: B05; B07;

Int Pat Class: A61K-031/19; A61K-009/02; A61K-047/00; A61K-000/00; A61K-037/26; A61H-031/43; A61H-047/00; A01N-061/02; B01J-013/00

Manual Codes (CPI/A-N): B10-C04D; B10-C04E; B12-M08

Chemical Fragment Codes (M1):

#01# V621 V780 V743 H581 H583 H584 H589 M620 M232 M233 M331 M333 M431  
M510 M520 M530 M540 M782 R037 M423 M902  
#02# V031 V161 E670 E680 F111 F211 F431 F570 F610 F730 G100 M531 K431  
K432 L460 L140 K800 K840 L350 L721 L722 H181 H211 J111 J311 J321 H401  
H441 H481 J521 J271 H521 H592 H522 H581 H598 H582 H599 H602 H608 M240  
M630 M431 P220 M511 M520 M521 M522 M530 M540 M782 R037 M412 M902

Chemical Fragment Codes (M2):

#03# J1 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M231 M232 M233 M260 M281 M315  
M316 M334 M333 M321 M320 M280 M342 M340 M380 M391 J171 H401 H481 M620  
M630 M431 M510 M520 M530 M540 M782 R037 M416 M902  
#04# H4 M313 M314 M332 M321 M280 M343 M380 M391 H482 H483 H484 M620  
M431 M510 M520 M530 M540 M782 R037 M416 M902  
#05# J1 J6 J5 M123 M113 M126 M116 M136 M282 M283 M210 M211 M231 M240  
M260 M270 M281 M311 M332 M321 M322 M323 M320 M280 M342 M340 M343 M380  
M370 M391 M392 E670 E680 F111 F211 F431 F570 F610 F730 G100 M531 K431  
K432 L460 L140 K800 K840 L350 L721 L722 H181 H211 J111 J311 J321 H401  
H441 H481 J521 J271 H521 H592 H522 H581 H598 H582 H599 H602 H608 M630  
M431 P220 M511 M520 M521 M522 M530 M540 M782 R037 M412 M902

Chemical Fragment Codes (M6):

#06# R037 R111 R290 R308 R302 R001 P220 M902

